



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3524990 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 35 24 990.0  
㉔ Anmeldetag: 12. 7. 85  
㉕ Offenlegungstag: 23. 1. 86

⑤① Int. Cl. 4:  
**C07 C 143/75**  
C 07 C 103/44  
C 07 C 127/19  
A 61 K 31/135  
A 61 K 31/18

DE 3524990 A1

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
13.07.84 GB 84 17897 17.10.84 GB 84 26200

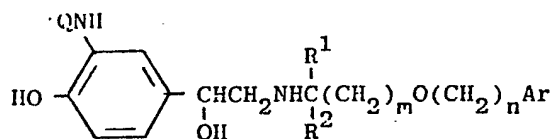
⑦① Anmelder:  
Glaxo Group Ltd., London, GB

⑦④ Vertreter:  
Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Weisert, A.,  
Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Spies, J., Dipl.-Phys., Pat.-Anw.,  
8000 München

⑦② Erfinder:  
Skidmore, Ian Frederick, Welwyn, Hertfordshire,  
GB; Lunts, Lawrence Henry Charles, Broxbourne,  
Hertfordshire, GB; Finch, Harry, Hitchin,  
Hertfordshire, GB; Naylor, Alan, Royston,  
Hertfordshire, GB

⑤④ Aminophenolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



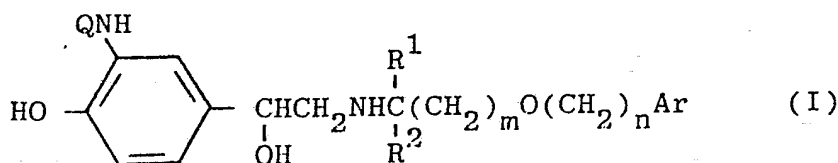
mulierende Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren und sind insbesondere nützlich bei der Behandlung von Krankheiten, die mit reversiblen Störungen der Luftwege einhergehen, wie Asthma und chronische Bronchitis.

worin  
m eine ganze Zahl von 2 bis 8 bedeutet und  
n eine ganze Zahl von 1 bis 7 darstellt, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 beträgt;  
Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter Halogenatomen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, substituiert sein kann, oder eine Alkyldioxygruppe der Forml -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, wobei p für 1 oder 2 steht;  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht mehr als 4 beträgt;  
Q für eine Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO-, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NSO<sub>2</sub>- oder R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- steht, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten und R<sup>5</sup> für eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe steht;  
sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.  
Die Verbindungen der Formel (I) besitzen eine selektive sti-

DE 3524990 A1

# P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 worin

m eine ganze Zahl von 2 bis 8 bedeutet und  
 n eine ganze Zahl von 1 bis 7 darstellt, mit  
 der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 be-  
 trägt;

15 Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch ei-  
 nen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter Halo-  
 genatomen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, substi-  
 tuiert sein kann, oder eine Alkylendioxygruppe der For-  
 mel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, worin p für 1 oder 2 steht;

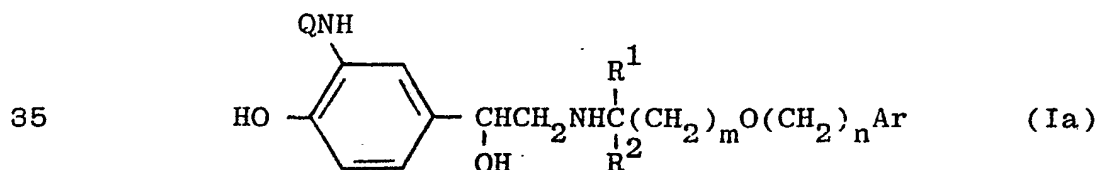
20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-  
 Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamt-  
 summe der Kohlenstoffatome von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht über 4  
 liegt;

25 Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO-, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NSO<sub>2</sub>- oder  
 R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- bedeutet, worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> je ein Wasserstoffatom  
 oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten und R<sup>5</sup> für eine C<sub>1-4</sub>-  
 Alkylgruppe steht;

sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

30 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
 zeichnet, daß die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den  
 Ketten -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 7 bis einschließlich 10 be-  
 trägt.

- 1 3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $m = 2$  oder 3 und  $n = 6$ ; oder  $m = 4$  und  $n = 3, 4$  oder 5; oder  $m = 5$  und  $n = 2, 3$  oder 4.
- 5 4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $m = 5$  und  $n = 4$ .
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig ein  
 10 Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten.
6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet und  $R^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht.  
 15
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Q für  $\text{HCO-}$ ,  $\text{CH}_3\text{CO-}$ ,  $\text{NH}_2\text{CO-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2\text{-}$  oder  $\text{R}^5\text{SO}_2\text{-}$  steht, wobei  $\text{R}^5$   $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl bedeutet.  
 20
8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Q für  $\text{R}^5\text{SO}_2\text{-}$  steht, wobei  $\text{R}^5$  Methyl bedeutet.
- 25 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine unsubstituierte Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, die durch einen Substituenten, der eine Methylgruppe oder ein Fluoratom ist, substituiert ist.
- 30 10. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



1 worin

m eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, n für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht und die Gesamtsumme von m + n 7, 8 oder 9 beträgt;

5  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet und  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt;

Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Fluoratom substituiert sein kann; und

10 Q für  $HCO-$ ,  $CH_3CO-$ ,  $NH_2CO-$ ,  $(CH_3)_2NSO_2-$  oder  $R^5SO_2-$  steht, wobei  $R^5$   $C_{1-3}$ -Alkyl bedeutet; sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß m für 5 steht, n 15 4 bedeutet, Q für  $CH_3SO_2-$  steht und Ar eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeutet.

20 12. Verbindung, nämlich N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid, und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

25 13. Verbindungen, nämlich

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-fluorphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

30 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-6-(2-phenylethoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-formamid;

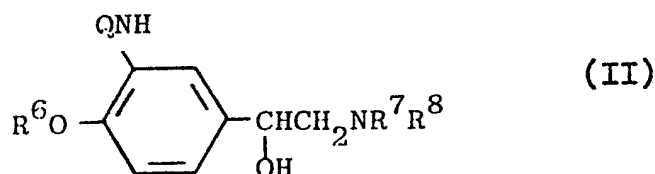
N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;

- 1 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[3-[(6-phenylhexyl)-  
oxy]-propyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;  
N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylprop-  
oxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;  
5 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylprop-  
oxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;  
N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-methylphe-  
nyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfon-  
amid;  
10 sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

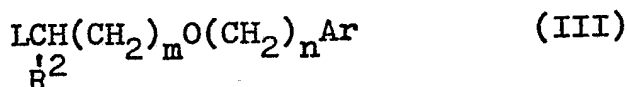
14. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, da-  
durch gekennzeichnet, daß m, n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in An-  
spruch 1 definiert sind, Ar eine Phenylgruppe, die gege-  
benfalls durch einen oder zwei Substituenten, ausge-  
wählt unter Halogenatomen, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-  
gruppen, substituiert ist, oder eine Alkylendioxygruppe  
der Formel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, wobei p für 1 oder 2  
steht, und Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO- oder R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- be-  
deutet, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind  
und R<sup>5</sup> für C<sub>1-3</sub>-Alkyl steht.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach  
einem der Ansprüche 1 bis 14 oder ihrer physiologisch  
annehmbaren Salze oder Solvate, dadurch gekennzeichnet,  
daß man

(1a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel  
(I), worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, ein Amin der  
allgemeinen Formel (II)



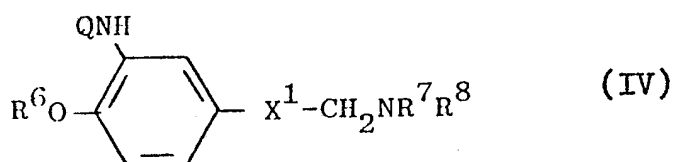
- 1 (worin  $R^6$  und  $R^7$  je ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten und  $R^8$  für ein Wasserstoffatom steht) mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (III)



5

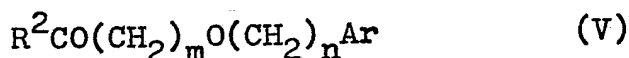
(worin L eine austretende Gruppe bedeutet) alkyliert und gegebenenfalls irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt; oder

- 10 (1b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel (IV)



15

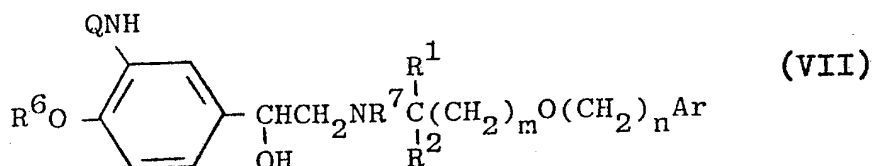
- (worin  $R^6$  und  $R^7$  je ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten,  $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe bedeutet, die unter den Reaktionsbedingungen in ein solches überführbar ist, und  $X^1$  für  $-\text{CH}(\text{OH})-$  oder  $>\text{C}=\text{O}$  steht) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



- 25 in Anwesenheit eines Reduktionsmittels alkyliert und anschließend erforderlichenfalls irgendwelche Schutzgruppen, die vorhanden sind, entfernt; oder

(2) aus einem geschützten Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (VII)

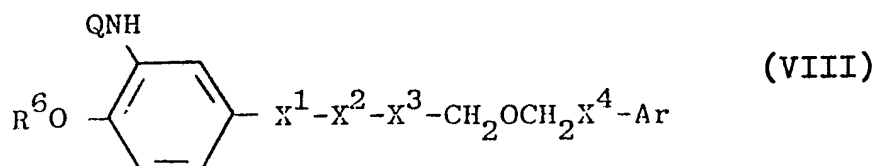
30



- 35 (worin  $R^6$  und  $R^7$  je ein Wasserstoffatom oder eine Schutz-

1 gruppe bedeuten, mit der Ausnahme, daß mindestens einer  
 der Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  eine Schutzgruppe bedeutet)  
 die Schutzgruppe abspaltet; oder

(3) ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel  
 5 (VIII)



10

(worin

$R^6$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe  
 bedeutet;

$X^1$  für  $-\text{CH}(\text{OH})$  oder eine durch Reduktion darin  
 15 umwandelbare Gruppe steht;

$X^2$  für  $-\text{CH}_2\text{NR}^7$  oder eine durch Reduktion darin  
 überführbare Gruppe steht;

$X^3$  für  $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{CH}_2)_{m-1}$  oder eine durch Reduk-  
 tion darin überführbare Gruppe steht; und

20  $X^4$  für  $-(\text{CH}_2)_{n-1}$  oder eine durch Reduktion darin  
 umwandelbare Gruppe steht,

wobei mindestens einer der Substituenten  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  
 $X^4$  eine reduzierbare Gruppe bedeutet) reduziert und ge-  
 gegebenenfalls irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen ab-

25 spaltet; und gegebenenfalls die entstehende Verbindung  
 der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer Salze in ein  
 physiologisch annehmbares Salz oder Solvat überführt.

16. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeich-  
 30 net, daß sie mindestens eine Verbindung der allgemeinen  
 Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder eines  
 ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate zu-  
 sammen mit einem physiologisch annehmbaren Träger oder  
 Verdünnungsmittel enthält.

35

# KRAUS · WEISERT & PARTNER

PATENTANWÄLTE

3524990

UND ZUGELASSENE VERTRETER VOR DEM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

D ALTER KRAUS DIPLOMCHEMIKER · DR.-ING. DIPL.-ING. ANNEKÄTE WEISERT · DIPL.-PHYS. JOHANNES SPIES

THOMAS-WIMMER-RING 15 · D-8000 MÜNCHEN 22 · TELEFON 089/22 73 77

TELEGRAMM KRAUSPATENT · TELEX 5-212 156 kpat d · TELEFAX (089) 22 79 94

5047 AW/my

GLAXO GROUP LIMITED

London, W1Y 8DH, England

---

Aminophenolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

---



5

10

15

B e s c h r e i b u n g

20

Die Erfindung betrifft Aminophenolderivate mit stimulierender Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende, pharmazeutische Zubereitungen und ihre Verwendung in der Medizin.

25

In der Vergangenheit wurde berichtet, daß Aminophenolderivate, die einen Sulfonamido- oder -ureido-Substituenten in dem Phenolring aufweisen, Bronchodilatoren sind, welche auf  $\beta$ -Adrenorezeptoren eine stimulierende Wirkung

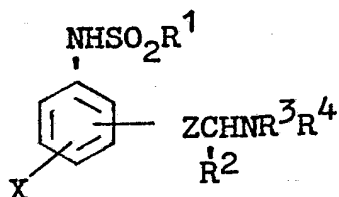
30

zeigen.

In der GB-PS 993 584 werden Verbindungen der allgemeinen Formel

35

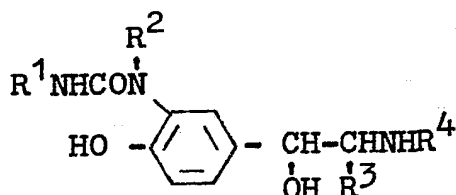
1



5 beschrieben, worin  $R^1$  Niedrigalkyl, Phenyl oder Toly1 be-  
deutet; X inter alia Hydroxy bedeutet; Z inter alia für  
-CH(OH)- steht;  $R^2$  und  $R^3$  je inter alia Wasserstoff be-  
deuten; und  $R^4$  Wasserstoff, Niedrigalkyl oder Aralkyl  
10 oder Aryloxyalkyl darstellt, worin der Arylring gegebenen-  
falls durch Hydroxy, Methoxy oder Methylendioxy substi-  
tuiert sein kann.

In der GB-PS 1 286 225 werden Verbindungen der allgemei-  
nen Formel

15



20 beschrieben, worin  $R^1$  Wasserstoff,  $C_{1-5}$ -Alkyl, Phenyl,  
Dimethylaminoethyl oder Dimethylaminopropyl bedeutet;  $R^2$   
und  $R^3$  je inter alia für Wasserstoff stehen; und  $R^4$   $C_{3-5}$ -  
Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkylmethyl oder die

25

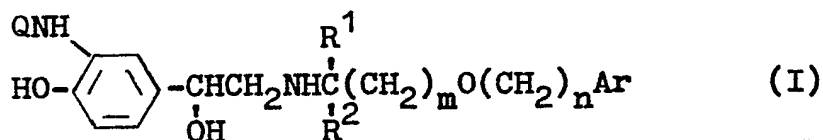
Gruppe  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  bedeutet, worin  $R^5$  und  $R^6$  je  
für Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy stehen.

30 Es wurde jetzt eine neue Gruppe von Aminophenolderivaten  
gefunden, welche sich strukturell von den in den GB-PSen  
993 584 und 1 286 225 beschriebenen unterscheiden und  
ein wertvolles und nützliches Aktivitätsprofil aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allge-  
meinen Formel (I)

35

1



5 worin

m für eine ganze Zahl von 2 bis 8 steht und

n eine ganze Zahl von 1 bis 7 bedeutet, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 ist;

Ar eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt unter Halogenatomen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxygruppen, substituiert ist, oder eine Alkylendioxygruppe der Formel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, wobei p für 1 oder 2 steht;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht mehr als 4 beträgt;

Q für eine Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO-, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NSO<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- steht, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten und R<sup>5</sup> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt; sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (z.B. Hydrate).

Es ist erkennbar, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen, nämlich das Kohlenstoffatom der -CH-Gruppe

und, wenn R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unterschiedliche Gruppen sind, das Kohlenstoffatom, an das diese gebunden sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen somit alle Enantiomeren, Diastereoisomeren und Gemische derselben einschließlich der Racemate. Verbindungen, in denen das Kohlenstoffatom in der -CH-Gruppe in R-Konfiguration vor-

liegt, sind bevorzugt.

1 Die Erfindung betrifft somit gemäß einer Ausführungsform  
Verbindungen der Formel (I), worin m, n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die  
oben angegebene Bedeutung besitzen, Ar eine Phenylgruppe,  
5 ausgewählt unter Halogenatomen, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-  
Alkoxygruppen, substituiert sein kann, oder eine Alkylen-  
dioxygruppe der Formel -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O- bedeutet, wobei p für  
1 oder 2 steht, und Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO-, R<sup>3</sup>NHCO- oder  
R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>- bedeutet, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die bei Formel (I) gege-  
10 bene Definition besitzen und R<sup>5</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe  
bedeutet.

In der allgemeinen Formel (I) kann die Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
beispielsweise -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-,  
15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>- sein und die Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> kann  
beispielsweise -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-  
oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- sein.

Bevorzugt beträgt die Gesamtanzahl der Kohlenstoffatome  
20 in den Ketten -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 6 bis einschließlich  
12 und kann beispielsweise 7, 8, 9 oder 10 betragen. Ver-  
bindungen, in denen die Gesamtsumme von m + n 7, 8 oder  
9 ist, sind besonders bevorzugt.

25 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind  
solche, worin m = 2 oder 3 und n = 6 oder m = 4 und n =  
3, 4 oder 5 oder m = 5 und n = 2, 3 oder 4. Besonders  
bevorzugt bedeutet m 5 und n 4.

30 In den Verbindungen der Formel (I) können R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bei-  
spielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgrup-  
pen bedeuten, mit der Ausnahme, daß, wenn einer der Sub-  
stituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine Propyl- oder Isopropylgruppe  
bedeutet, der andere für ein Wasserstoffatom oder eine  
35 Methylgruppe steht. Somit kann R<sup>1</sup> beispielsweise ein

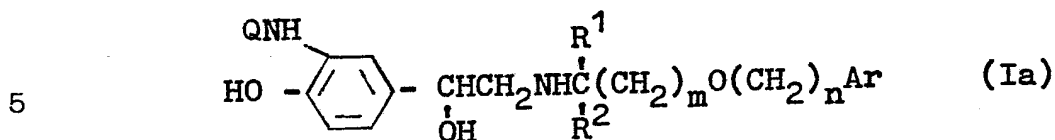
- 1 Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl- oder Propyl-  
gruppe sein.  $R^2$  kann beispielsweise ein Wasserstoffatom  
oder eine Methylgruppe bedeuten.  $R^1$  und  $R^2$  können bevor-  
zugt jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe  
5 sein.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist die, worin  $R^1$   
und  $R^2$  beide Wasserstoffatome sind oder  $R^1$  ein Wasser-  
stoffatom und  $R^2$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, insbesondere eine  
10 Methylgruppe, bedeuten.

- In der Gruppe Q können  $R^3$  und  $R^4$  je beispielsweise ein  
Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder  
Isopropylgruppe bedeuten und  $R^5$  kann beispielsweise eine  
15 Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylgruppe  
sein. Bevorzugt bedeuten  $R^3$  Wasserstoff oder Methyl,  $R^4$   
Wasserstoff oder Methyl und  $R^5$   $C_{1-3}$ -Alkyl. Bevorzugte Be-  
deutungen für die Gruppe Q sind  $HCO-$ ,  $CH_3CO-$ ,  $NH_2CO-$ ,  
( $CH_3$ ) $_2NSO_2-$  und  $R^5SO_2$ , worin  $R^5$  für  $C_{1-3}$ -Alkyl, insbe-  
20 sondere Methyl oder n-Propyl, steht. Eine bevorzugte  
Gruppe von Verbindungen ist die, worin Q die Gruppe  
 $HCO-$ ,  $NH_2CO-$  oder, bevorzugter,  $CH_3SO_2-$ , bedeutet.

- Beispiele möglicher Substituenten, die an der durch Ar  
25 dargestellten Phenylgruppe vorhanden sein können, um-  
fassen Brom, Jod- oder insbesondere Chlor- oder Fluor-  
atome oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe (z.B. Methyl oder Ethyl)  
oder eine  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe (z.B. Methoxy oder Ethoxy).  
Die durch Ar dargestellte Phenylgruppe kann beispiels-  
30 weise einen oder zwei Substituenten enthalten, welche  
in der 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung des Phenylrings  
vorliegen können. Ar ist bevorzugt eine Phenylgruppe,  
die gegebenenfalls durch einen Substituenten, insbeson-  
dere eine Methylgruppe oder ein Fluoratom, substituiert  
35 sein kann. Besonders bevorzugt bedeutet Ar eine unsub-  
stituierte Phenylgruppe.

- 1 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel (Ia)



worin

- m eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet;  
 n eine ganze Zahl von 2 bis 6 darstellt und  
 10 die Gesamtsumme von m + n 7, 8 oder 9 ist;  
 $\text{R}^1$  Wasserstoff ist und  $\text{R}^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet;  
 Ar eine Phenylgruppe darstellt, die gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Fluoratom substituiert ist; und  
 15 Q für  $\text{HCO}-$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ,  $\text{NH}_2\text{CO}-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2-$  oder  $\text{R}^5\text{SO}_2-$  steht, wobei  $\text{R}^5$   $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl bedeutet; sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

- 20 Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (Ia) sind die, worin m = 5 und n = 4.

Eine weitere, bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (Ia) sind die, worin Q für  $\text{R}^5\text{SO}_2-$  steht und  $\text{R}^5$   
 25 eine Methylgruppe bedeutet.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (Ia) sind solche, worin Ar eine Phenylgruppe, die durch ein Fluoratom substituiert ist, oder, am meisten bevorzugt, eine  
 30 unsubstituierte Phenylgruppe bedeutet.

Besonders wichtige Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind:

35 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

1 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-fluorophenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

5 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-6-(2-phenylethoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-formamid;

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;

10 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[3-[(6-phenylhexyl)-oxy]-propyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff;

15 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-methylphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid;

sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

20

Geeignete, physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfassen Säureadditionssalze, die sich von anorganischen und organischen Säuren ableiten, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Maleate, Tartrate, Citrate, Benzoate, 4-Methoxybenzoate, 2- oder 4-Hydroxybenzoate, 4-Chlorbenzoate, p-Toluolsulfonate, Methansulfonate, Sulfamate, Ascorbate, Salicylate, Acetate, Fumarate, Succinate, Lactate, Glutarate, Gluconate, Tricarballoylate, Hydroxy-naphthalin-carboxylate, z.B. 1-Hydroxy- oder 3-Hydroxy-2-naphthalin-carboxylate, oder Oleate. Die Verbindungen können ebenfalls Salze mit geeigneten Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Salze von Alkalimetallen (z.B. Natrium und Kalium) und Erdalkalimetallen (z.B. Calcium oder Magnesium).

35

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine selektive, stimulierende Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren, was weiterhin ein besonders bevorzugtes Profil darstellt. Die stimulierende Wirkung wurde an der isolierten Luft-  
5 röhre von Meerschweinchen gezeigt. Es konnte gezeigt werden, daß die Verbindungen eine Relaxation der  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induzierten Kontraktionen bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten bei diesem Test eine besonders lange Wirkungsdauer.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei der Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die mit reversiblen Obstruktionen der Luftwege assoziiert sind, wie bei Asthma und chronischer Bronchitis.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch für die Behandlung von Prämaturswehen, Depression und kongestivem Herzversagen verwendet werden und können ebenfalls für die Behandlung von inflammatorischen und allergi-  
20 schen Hautkrankheiten, Glaucoma und bei der Behandlung von Zuständen eingesetzt werden, bei denen es von Vorteil ist, die gastrische Azidität zu erniedrigen, insbesondere bei gastrischer und peptischer Ulcerbildung.

25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der Formel (I) und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate für die Verwendung in der Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit reversiblen Obstruktionen der Luftwege bei Mensch oder Tier einhergehen.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die Verabreichung auf jede zweckdienliche Weise zubereitet werden. Gegenstand der Erfindung sind somit auch pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine Verbindung der  
35 Formel (I) oder eines ihrer physiologisch annehmbaren



- 1 Salze oder Solvate enthalten und für die Verwendung in  
der Human- oder Veterinärmedizin formuliert sind. Solche  
Mittel oder Zubereitungen können zusammen mit physiolo-  
gisch annehmbaren Trägern oder Arzneimittelveerdünnungs-  
5 stoffen vorliegen und gegebenenfalls zusätzliche Arznei-  
mittel enthalten.

Die Verbindungen können in einer für die Verabreichung  
durch Inhalation oder Insufflation geeigneten Form oder  
10 für die orale, bukkale, parenterale, topische (ein-  
schließlich nasale) oder rektale Verabreichung formu-  
liert werden. Die Verabreichung durch Inhalation oder  
Insufflation ist bevorzugt.

- 15 Für die Verabreichung durch Inhalation werden die erfin-  
dungsgemäßen Verbindungen zweckdienlich in Form eines  
Aerosolsprays aus unter Druck stehenden Büchsen bzw.  
Packungen unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels,  
wie Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlor-  
20 tetrafluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeigne-  
tes Gas, oder aus einer Vernebelungseinrichtung bzw. ei-  
nem Zerstäuber abgegeben. Im Falle eines unter Druck ste-  
henden Aerosols kann die Dosiseinheit bestimmt werden,  
indem man ein Ventil für die Abgabe einer abgemessenen  
25 Menge vorsieht.

Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen für  
die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation  
in Form trockener Pulver vorliegen, z.B. eines Pulverge-  
30 misches aus der Verbindung und einem geeigneten Pulver-  
grundstoff, wie Lactose oder Stärke. Die Pulverzusammen-  
setzung kann in Dosiseinheitsform in beispielsweise  
Kapseln oder Patronen aus z.B. Gelatine oder in Blister-  
packungen vorliegen, aus denen das Pulver mit Hilfe einer  
35 Inhalations- oder Insufflationsvorrichtung abgegeben wird.

- 1 Für die orale Verabreichung kann die pharmazeutische Zubereitung in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirupen oder Suspensionen vorliegen, die nach an sich bekannten Verfahren mit annehmbaren  
5 Arzneimittelträgerstoffen bzw. -verdünnungsmitteln hergestellt werden.

- Für die bukkale Verabreichung kann die Zusammensetzung in Form von Tabletten, Tropfen oder Lutschbonbons vor-  
10 liegen, die in an sich bekannter Weise zubereitet werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung zubereitet werden. Zubereitungen für Injektionen können in Dosis-einheitsform in Ampullen  
15 oder in Mehrfach-Dosen-Behältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel vorliegen. Die Zubereitungen können in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern vorliegen und können Zubereitungs-hilfsmittel, wie Suspendier-, Stabilisier- und/  
20 oder Dispersionsmittel, enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem, pyrogen-freiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

- 25 Für die topische Verabreichung kann die pharmazeutische Zubereitung in Form von Salben, Lotionen oder Cremes vorliegen, die in an sich bekannter Weise zubereitet werden mit beispielsweise einem wäßrigen oder öligen Grundstoff, im allgemeinen durch Zugabe geeigneter Verdickungsmittel  
30 und/oder Lösungsmittel. Für die nasale Anwendung kann die Zubereitung in Form eines Sprays vorliegen, welches beispielsweise als wäßrige Lösung oder Suspension formuliert wird, oder in Form eines Aerosols unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels.

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in rektalen Zubereitungen, wie Suppositorien oder Retentionsenemas vorliegen, die z.B. bekannte Suppositorien-Grundstoffe, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

5 Die oben beschriebenen, pharmazeutischen Zubereitungen für die orale, bukkale, rektale oder topische Verabreichung können ebenfalls in an sich bekannter Weise so vorliegen, daß sie kontrollierte Mengen angeben.

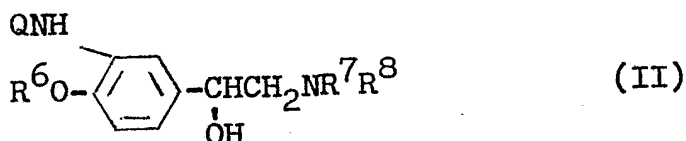
10 Eine vorgeschlagene tägliche Dosis an aktiver Verbindung für die Behandlung von Menschen beträgt 0,005 mg bis 100 mg, wobei diese zweckdienlich in einer oder zwei Dosisseinheiten verabreicht wird. Die genaue Dosis, die verabreicht wird, hängt natürlich vom Alter und dem Zustand  
15 des Patienten sowie vom Verabreichungsweg ab. Eine geeignete Dosis für die Verabreichung durch Inhalation beträgt 0,005 bis 20 mg, für die orale Verabreichung beträgt sie 0,02 bis 100 mg und für die parenterale Verabreichung beträgt sie 0,01 bis 2 mg bei Injektion und  
20 0,01 bis 25 mg bei Infusion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach einer Reihe von Verfahren, wie im folgenden erläutert, hergestellt werden, wobei Q, m, n, Ar, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, sofern  
25 nicht anders angegeben, die für die allgemeine Formel (I) angegebene Bedeutung haben. Es ist offensichtlich, daß bestimmte der im folgenden beschriebenen Reaktionen andere Gruppen in dem Ausgangsmaterial, welche im Endprodukt vorhanden sein sollen, beeinflussen. Dies gilt  
30 insbesondere bei den im folgenden beschriebenen Reduktionsverfahren, insbesondere wenn ein Hydrid-Reduktionsmittel verwendet wird und ein Endprodukt gewünscht wird, worin Q die Gruppe R<sup>3</sup>CO- bedeutet, und wenn Wasserstoff  
35 oder ein Metallkatalysator bei der Herstellung der Zwi-

1 schenprodukte verwendet wird, welche eine Ethylen- oder  
 Acetylenbindung aufweisen. Man muß daher bei der üblichen  
 Praxis Vorsicht walten lassen und entweder Reagentien ver-  
 5 wenden, die solche Gruppen nicht beeinflussen, oder die  
 Reaktion als Teil einer Sequenz durchführen, wobei ihre  
 Verwendung vermieden werden sollte, wenn solche Gruppen  
 im Ausgangsmaterial vorhanden sind. Bei den im folgenden  
 beschriebenen, allgemeinen Verfahren kann die Endstufe  
 bei der Reaktion die Entfernung einer Schutzgruppe sein.  
 10 Geeignete Schutzgruppen und ihre Entfernung werden bei  
 dem folgenden allgemeinen Verfahren (2) beschrieben.

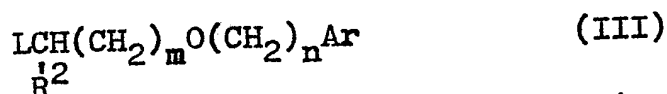
Entsprechend einem allgemeinen Verfahren (1) kann eine  
 Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Alkylierung  
 15 hergestellt werden. Es können an sich bekannte Alkylier-  
 ungsverfahren verwendet werden.

Beispielsweise kann bei einem Verfahren (a) eine Verbin-  
 dung der allgemeinen Formel (I), worin  $R^1$  ein Wasser-  
 20 stoffatom bedeutet, durch Alkylierung eines Amins der  
 allgemeinen Formel (II)



25 (worin jeder der Substituenten  $R^6$  und  $R^7$  ein Wasserstoff-  
 atom oder eine Schutzgruppe bedeutet und  $R^8$  für ein  
 Wasserstoffatom steht) und anschließende Entfernung der  
 Schutzgruppe, sofern vorhanden, hergestellt werden.

30 Die Alkylierung (a) kann unter Verwendung eines Alkylier-  
 ungsmittels der allgemeinen Formel (III)

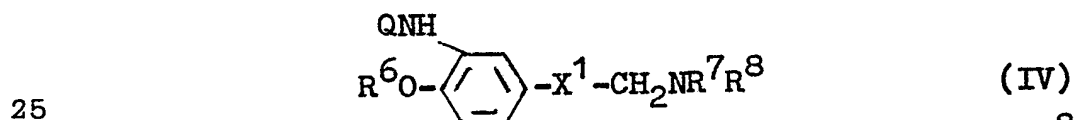


35 erfolgen, worin L eine austretende Gruppe, z.B. ein Halo-

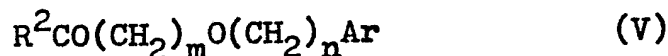
1 genatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Hydro-  
carbonylsulfonyloxygruppe, wie Methansulfonyloxy oder p-  
Toluolsulfonyloxy, bedeutet.

5 Die Alkylierung erfolgt bevorzugt in Anwesenheit eines  
geeigneten Mittels zum Binden der Säure (Säurescavenger),  
z.B. anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbo-  
nat, organische Basen, wie Triethylamin, Diisopropylethyl-  
amin oder Pyridin, oder Alkylenoxide, wie Ethylenoxid  
10 oder Propylenoxid. Die Reaktion wird zweckdienlich in  
einem Lösungsmittel, wie Acetonitril oder einem Ether,  
z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Keton, z.B.  
Butanon oder Methylisobutylketon, einem substituierten  
Amid, z.B. Dimethylformamid, oder einem chlorierten Koh-  
15 lenwasserstoff, z. B. Chloroform, bei einer Temperatur  
zwischen Umgebungs- und Rückflußtemperatur des Lösungs-  
mittels durchgeführt.

Gemäß einem weiteren Beispiel (b) eines Alkylierungsver-  
20 fahrens kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I),  
worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Alkylie-  
rung eines Amins der allgemeinen Formel (IV)



30 worin  $R^6$  und  $R^7$  die vorstehende Bedeutung haben,  $R^8$  ein  
Wasserstoffatom oder eine Gruppe bedeutet, die unter  
den Reaktionsbedingungen darin überführbar ist, und  $X^1$   
für  $-\text{CH}(\text{OH})-$  oder  $>\text{C}=\text{O}$  steht, mit einer Verbindung der  
allgemeinen Formel (V)



1 in Anwesenheit eines Reduktionsmittels und gegebenenfalls  
anschließende Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen her-  
gestellt werden.

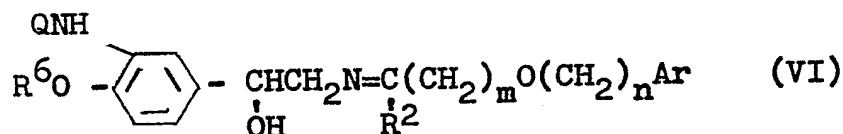
5 Beispiele geeigneter  $R^8$ -Gruppen, die in ein Wasserstoff-  
atom überführbar sind, umfassen Arylmethylgruppen, wie  
Benzyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl und Benzhydryl.

Geeignete Reduktionsmittel sind Wasserstoff in Anwesen-  
10 heit eines Katalysators, wie Platin, Platinoxid, Palladi-  
um, Palladiumoxid, Raneynickel oder Rhodium, auf einem  
Träger, wie Aktivkohle, unter Verwendung eines Alkohols,  
z.B. Ethanol, oder eines Esters, z.B. Ethylacetat, oder  
eines Ethers, z.B. Tetrahydrofuran, oder Wasser als Reak-  
15 tionslösungsmittel oder eines Gemisches von Lösungsmit-  
teln, z.B. ein Gemisch aus zwei oder mehreren der vor-  
stehend beschriebenen, wobei man bei normaler oder erhöh-  
ter Temperatur und Druck, z.B. 20 bis 100°C und 1 bis  
10 at, arbeitet.

20 Alternativ kann, wenn einer oder beide Substituenten  $R^7$   
und  $R^8$  Wasserstoffatome bedeuten, das Reduktionsmittel  
ein Hydrid, wie Diboran, oder ein Metallhydrid, wie Na-  
triumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithium-  
25 aluminiumhydrid, sein. Geeignete Lösungsmittel für die  
Reaktion mit diesen Reduktionsmitteln hängen von dem spe-  
ziell verwendeten Hydrid ab, umfassen jedoch Alkohole,  
wie Methanol oder Ethanol, oder Ether, wie Diethylether  
oder tert.-Butylmethylether, oder Tetrahydrofuran.

30 Wird eine Verbindung der Formel (II), worin  $R^7$  und  $R^8$   
jeweils Wasserstoffatome sind, verwendet, kann als Zwi-  
schenprodukt ein Imin der Formel (VI)

1

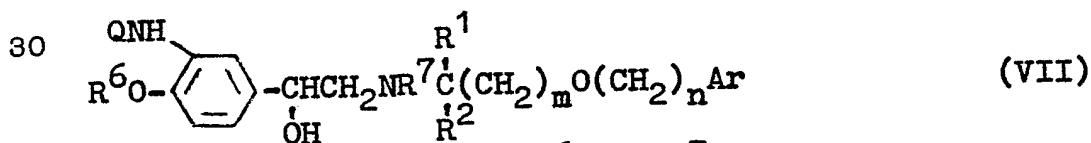


5 gebildet werden, worin  $\text{R}^6$  die für Formel (II) gegebene Bedeutung besitzt.

10 Die Reduktion des Imins unter Verwendung der zuvor beschriebenen Bedingungen und gegebenenfalls anschließende Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen liefert eine Verbindung der allgemeinen Formel (I).

15 Wenn ein geschütztes Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (II) oder (IV) verwendet werden soll, ist es besonders zweckdienlich, Wasserstoff und einen Katalysator, wie oben beschrieben, bei Schutzgruppen  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  zu verwenden, die bei diesen Reduktionsbedingungen in ein Wasserstoffatom überführt werden können, wobei vermieden wird, daß eine zusätzliche Stufe für die Abspaltung der Schutzgruppen erforderlich ist. Geeignete Schutzgruppen dieses Typs umfassen Arylmethylgruppen, wie Benzyl, Benzhydryl und  $\alpha$ -Methylbenzyl.

25 Bei einem weiteren, allgemeinen Verfahren (2) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Schutzgruppen-Abspaltung eines geschützten Zwischenprodukts der allgemeinen Formel (VII)



30 erhalten werden, worin  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  wie zuvor definiert sind, mit der Ausnahme, daß mindestens einer der Substituenten  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  eine Schutzgruppe bedeutet.

35

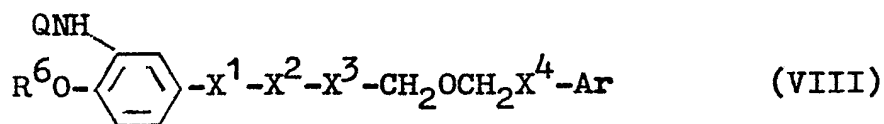
- 1 Die Schutzgruppe kann eine übliche Schutzgruppe sein,  
wie sie beispielsweise in "Protective Groups in Organic  
Chemistry", Ed. J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973), be-  
schrieben wird. Beispiele geeigneter, durch  $R^6$  darge-  
5 stellter Hydroxyl-Schutzgruppen sind Aralkylgruppen,  
wie Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl, und  
Tetrahydropyranyl. Beispiele geeigneter, durch  $R^7$  darge-  
stellter Amino-Schutzgruppen sind Aralkylgruppen, wie  
Benzyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylme-  
10 thyl, und Acylgruppen, wie Trichloracetyl oder Trifluor-  
acetyl.

- Die Abspaltung der Schutzgruppen unter Bildung einer Ver-  
bindung der allgemeinen Formel (I) kann unter Verwendung  
15 an sich bekannter Verfahren erfolgen. Wenn beispielsweise  
 $R^6$  und/oder  $R^7$  eine Aralkylgruppe bedeuten, kann diese  
durch Hydrogenolyse in Anwesenheit eines Metallkataly-  
sators (z.B. Palladium-auf-Aktivkohle) abgespalten wer-  
den. Wenn  $R^6$  Tetrahydropyranyl bedeutet, kann dies durch  
20 Hydrolyse bei sauren Bedingungen abgespalten werden.  
Durch  $R^7$  dargestellte Acylgruppen können durch Hydrolyse,  
z.B. mit einer Base, wie Natriumhydroxid, abgespalten  
werden oder eine Gruppe, wie Trichloracetyl, kann durch  
Reduktion mit beispielsweise Zink und Essigsäure entfernt  
25 werden. Die Wahl der Acylgruppe  $R^7$  und das Verfahren zu  
ihrer Entfernung hängen jedoch von der Natur der Gruppe Q  
ab.

- Bei einem weiteren allgemeinen Verfahren (3) kann eine  
30 Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Reduktion  
hergestellt werden. Beispielsweise kann eine Verbindung  
der allgemeinen Formel (I) durch Reduktion eines Zwi-  
schenproduktes der allgemeinen Formel (VIII)



1



- 5 hergestellt werden, worin  $\text{R}^6$  die bei der allgemeinen Formel (II) gegebene Bedeutung hat und mindestens einer der Substituenten  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$  und  $\text{X}^4$  eine reduzierbare Gruppe bedeutet und der oder die anderen eine geeignete Bedeutung wie folgt haben:  $\text{X}^1 = -\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $\text{X}^2 = -\text{CH}_2\text{NR}^7$ ,  $\text{X}^3 =$   
 10  $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  und  $\text{X}^4 = -(\text{CH}_2)_{n-1}-$ , wonach erforderlichenfalls Schutzgruppen abgespalten werden können.

- Geeignete, reduzierbare Gruppen sind solche, worin  $\text{X}^1$   
 15 die Gruppe  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{X}^2$  die Gruppe  $-\text{CH}_2\text{NY}-$  (worin Y für eine Gruppe steht, die durch katalytische Hydrierung in Wasserstoff überführbar ist, z.B. eine Arylmethylgruppe, wie Benzyl, Benzhydryl oder  $\alpha$ -Methylbenzyl) oder eine Imin ( $-\text{CH}=\text{N}-$ )-Gruppe oder eine Gruppe  $-\text{CONH}-$ ,  $\text{X}^3$  eine  
 20 Gruppe  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{m-1}-$  oder eine Gruppe  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}^5-$ , worin  $\text{X}^5$  für  $\text{C}_{2-7}$ -Alkenylen oder  $\text{C}_{2-7}$ -Alkinylen steht, oder  $-\text{X}^2-\text{X}^3-$  eine Gruppe  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}$  oder  $\text{X}^4$   $\text{C}_{2-6}$ -Alkenylen oder  $\text{C}_{2-6}$ -Alkinylen bedeuten. Gemäß einer Ausführungsform des Reduktionsverfahrens kann die Gruppe  
 25  $\text{R}^6$  eine Gruppe sein, die unter den verwendeten Reduktionsbedingungen in ein Wasserstoffatom überführbar ist, und kann beispielsweise eine Arylmethylgruppe, wie Benzyl, Benzhydryl oder  $\alpha$ -Methylbenzyl, sein.

- 30 Die Reduktion kann unter Verwendung von Reduktionsmitteln durchgeführt werden, die üblicherweise für die Reduktion von Ketonen, Iminen, Amiden, geschützten Aminen, Alkenen und Alkinen verwendet werden. Wenn beispielsweise  $\text{X}^1$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine  $>\text{C}=\text{O}$ -Gruppe  
 35 bedeutet, kann diese zu einer  $-\text{CH}(\text{OH})-$ -Gruppe unter Ver-

1 wendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators,  
 wie zuvor bei dem Verfahren (1), Teil (b), beschrieben,  
 reduziert werden. Alternativ kann das Reduktionsmittel  
 beispielsweise ein Hydrid, wie Diboran, oder ein Metall-  
 5 hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-meth-  
 oxyethoxy)-aluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Alu-  
 miniumhydrid, sein. Die Reaktion kann in einem Lösungs-  
 mittel, sofern geeignet einem Alkohol, z.B. Methanol  
 oder Ethanol, oder einem Ether, wie Tetrahydrofuran, oder  
 10 einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlorme-  
 than, durchgeführt werden.

Wenn  $X^2$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine  $-CH_2NY-$ -  
 Gruppe oder die Gruppe  $-CH=N-$  bedeutet oder wenn  $X^2-X^3$   
 15 für  $-CH_2N=CR^2(CH_2)_{m-1}-$  steht, können diese in eine  
 $CH_2NH-$  oder  $-CH_2NHCHR^2(CH_2)_{m-1}-$  Gruppe unter Verwendung  
 von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie  
 zuvor bei Verfahren (1), Teil (b), beschrieben, reduziert  
 werden. Alternativ kann, wenn  $X^2$  oder  $-X^2-X^3$  die Gruppe  
 20  $-CH=N-$  oder  $-CH_2N=CR^2(CH_2)_{m-1}-$  bedeutet, diese in eine  
 $-CH_2NH-$  oder  $CH_2NHCHR^2(CH_2)_{m-1}-$  Gruppe unter Verwendung  
 eines Reduktionsmittels und der Bedingungen reduziert  
 werden, wie sie gerade für die Reduktion von  $X^1$  beschrie-  
 ben wurden, wenn  $X^1$  für eine  $>C=O$ -Gruppe steht.

25 Bedeutet  $X^2$  oder  $X^3$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine  
 $-CONH-$  oder  $-CO(CH_2)_{m-1}-$  Gruppe, kann diese in eine Gruppe  
 $-CH_2NH-$  oder  $-CH_2(CH_2)_{m-1}-$  unter Verwendung eines Hydrids,  
 wie Diboran, oder eines Komplexmetallhydrids, wie Lithi-  
 30 umaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-  
 aluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie einem Ether,  
 z.B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, reduziert werden.

Bedeutet  $X^3$  in der allgemeinen Formel (VIII) eine Gruppe  
 35  $-CR^1R^2X^5-$ , so kann diese in eine Gruppe  $-CR^1R^2(CH_2)_{m-1}-$   
 unter Verwendung von Wasserstoff in Anwesenheit eines

- 1 Katalysators, wie zuvor bei dem Verfahren (1), Teil (b),  
beschrieben, reduziert werden.

Bedeutet  $X^4$   $C_{2-6}$ -Alkenylen oder  $C_{2-6}$ -Alkinylen, so kann  
5 dieses in  $-(CH_2)_{n-1}-$  unter Verwendung von Wasserstoff und  
eines Katalysators, wie zuvor beschrieben, reduziert wer-  
den. Bei dieser Ausführungsform des Reduktionsverfahrens  
sind geeignete Ausgangsmaterialien der Formel (VIII)  
solche, worin  $CR^1R^2X^5$  und/oder  $X^4$  jeweils eine  $-C=C-$   
10 oder  $-C\equiv C-$  Bindung aufweisen. Wenn beide ungesättigte  
Bindungen enthalten, können diese gleich oder unter-  
schiedlich sein.

Besondere Beispiele für das Reduktionsverfahren sind  
15 solche, worin eine Verbindung der allgemeinen Formel (I),  
wobei  $-(CH_2)_m-$  für  $-(CH_2)_5-$  steht, aus einer entsprechen-  
den Verbindung, worin  $-(CH_2)_m-$  für  $-CH=CH(CH_2)_3-$ ,  
 $-C\equiv C(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$  oder  $-(CH_2)_2C\equiv CCH_2-$  steht,  
hergestellt wird. Gemäß weiteren Beispielen kann eine  
20 Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin  $-(CH_2)_n$  für  
 $-(CH_2)_4-$  oder  $-(CH_2)_3-$  steht, durch Reduktion einer ent-  
sprechenden Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin  
 $-(CH_2)_n-$  für  $-CH_2CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2C\equiv CCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH=CH-$ ,  
 $-CH_2CH_2C\equiv C-$ ,  $-CH_2CH=CH-$  oder  $-CH_2C\equiv C-$  steht, hergestellt  
25 werden.

Bei den oben beschriebenen, allgemeinen Verfahren kann  
die Verbindung der Formel (I) in Form eines Salzes, zweck-  
dienlich in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes,  
30 erhalten werden. Gegebenenfalls können solche Salze in  
die entsprechenden freien Säuren unter Verwendung an  
sich bekannter Verfahren überführt werden.

Physiologisch annehmbare Salze von Verbindungen der  
35 allgemeinen Formel (I) können durch Umsetzung einer Ver-

- 1 bindung der allgemeinen Formel (I) mit einer geeigneten  
Säure oder Base in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs-  
mittels, wie Acetonitril, Aceton, Chloroform, Ethylacetat  
oder eines Alkohols, z.B. Methanol, Ethanol oder Iso-  
5 propanol, hergestellt werden.

Physiologisch annehmbare Salze können auch aus anderen  
Salzen einschließlich anderer physiologisch annehmbarer  
Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unter  
10 Verwendung an sich bekannter Verfahren hergestellt wer-  
den.

- Wenn ein spezifisches Enantiomeres einer Verbindung der  
allgemeinen Formel (I) hergestellt werden soll, kann die-  
15 ses durch Aufspaltung eines entsprechenden Racemats einer  
Verbindung der allgemeinen Formel (I) unter Verwendung  
an sich bekannter Verfahren erhalten werden.

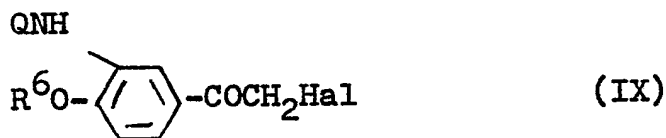
- Im Falle einer geeigneten, optisch aktiven Säure kann  
20 diese beispielsweise zur Salzbildung mit dem Racemat ei-  
ner Verbindung der allgemeinen Formel (I) verwendet wer-  
den. Das entstehende Gemisch aus isomeren Salzen kann  
beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation in die  
diastereoisomeren Salze getrennt werden, aus denen das  
25 gewünschte Enantiomere einer Verbindung der allgemeinen  
Formel (I) durch Umwandlung in die gewünschte freie Base  
isoliert werden kann.

- Alternativ können Enantiomere einer Verbindung der allge-  
30 meinen Formel (I) aus den geeigneten, optisch aktiven  
Zwischenprodukten unter Verwendung irgendeines der zuvor  
beschriebenen, allgemeinen Verfahren synthetisiert wer-  
den.

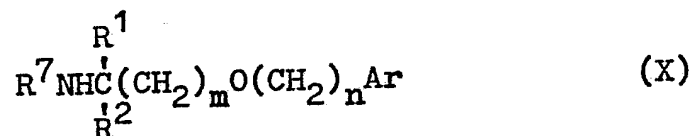
- 1 Spezifische Diastereoisomere einer Verbindung der Formel  
(I) können nach an sich bekannten Verfahren erhalten wer-  
den, beispielsweise durch Synthese aus einem geeigneten,  
asymmetrischen Ausgangsmaterial unter Verwendung eines  
5 der zuvor beschriebenen Verfahren oder durch Umwandlung  
einer Mischung von Isomeren einer Verbindung der allge-  
meinen Formel (I) in geeignete, diastereoisomere Derivate,  
z.B. Salze, die dann durch übliche Verfahren, z.B. durch  
fraktionierte Kristallisation, abgetrennt werden können.
- 10 Geeignete Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte,  
die bei den obigen allgemeinen Verfahren verwendet wer-  
den, werden im folgenden erläutert. In der folgenden  
Diskussion haben Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Q, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>,  
15 X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, Y und L, sofern nicht anders angegeben, die oben  
angegebene Bedeutung. "Hal" steht für ein Halogenatom.  
Wenn ein Zwischenprodukt mit geschützter Hydroxyl- und/  
oder Aminogruppe hergestellt werden soll, kann dieses  
nach an sich bekannten Schutzverfahren hergestellt wer-  
den, z. B. den von McOmie [vergl. Verfahren (2) oben] be-  
20 schrieben.

Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VIII), die bei  
dem allgemeinen Verfahren (3) verwendet werden können,  
25 können nach einer Vielzahl von Verfahren hergestellt wer-  
den.

Beispielsweise können Zwischenprodukte der allgemeinen  
Formel (VIII), worin X<sup>1</sup> für eine Gruppe >C=O steht, aus  
30 einem Haloketon der Formel (IX)



- 1 durch Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel  
(X)



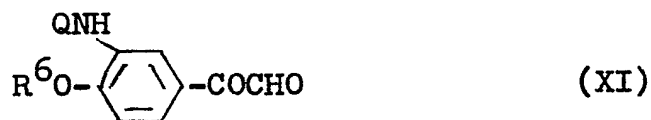
- 5 hergestellt werden, worin  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe bedeutet, die durch katalytische Hydrierung in ein solches umwandelbar ist.
- 10 Die Reaktion kann in einem kalten oder heißen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, tert.-Butylmethylether, Dioxan, Chloroform, Dimethylformamid, Acetonitril oder einem Keton, wie Butanon oder Methylisobutylketon, oder einem
- 15 Base, wie Diisopropylethylamin, Natriumcarbonat oder eines anderen Säurescavengers, wie Propylenoxid, bewirkt werden.

- 20 Die Zwischenprodukte der Formeln (II) und (IX) sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach Verfahren hergestellt werden, wie sie von Kaiser et al. in J. Med. Chem., 1974, 17, 49, und Larsen et al. in J. Med. Chem., 1967, 10, 462, beschrieben sind.

- 25 Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VIII), worin  $\text{X}^1$  eine Gruppe  $>\text{C}=\text{O}$  bedeutet, können in das entsprechende Zwischenprodukt, worin  $\text{X}^1$  für eine Gruppe  $-\text{CH}(\text{OH})-$  steht, beispielsweise unter Verwendung eines Metallhydrids, wie Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, z.B. Ethanol,
- 30 reduziert werden.

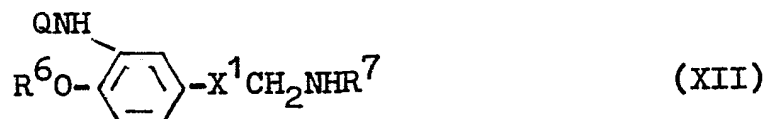
Iminoketone der allgemeinen Formel (VIII), d.h. worin  $\text{X}^2$  für eine Gruppe  $-\text{CH}=\text{N}-$  steht, können aus einem Phenylglyoxalderivat der Formel (XI)

1



- 5 durch Umsetzung mit einem Amin der Formel (X), worin Y ein Wasserstoffatom bedeutet, in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Tetrahydrofuran oder einem Alkohol, z.B. Ethanol, bei Temperaturen bis zur Rückflußtemperatur hergestellt werden. Die Phenylglyoxalderivate der Formel (XI) können  
 10 aus einem Haloketon der Formel (IX) durch Einwirkung eines Dialkylsulfoxids, z.B. Dimethylsulfoxid, erhalten werden.

- Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VIII), worin  $\text{X}^3$   
 15 eine Gruppe  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{m-1}-$  bedeutet, können hergestellt werden durch Acylierung eines Amins der Formel (XII)

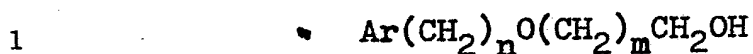


- 20 unter Verwendung eines Esters oder eines aktivierten Derivats einer Säure der Formel (XIII)



- 25 Geeignete aktivierte Derivate umfassen das Säurechlorid, ein Anhydrid oder Imidazolid. Die Umsetzung kann gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Benzol oder Chloroform, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, wie Pyridin oder Triethylamin, durchgeführt  
 30 werden. Die Säuren (XIII) können direkt verwendet werden, falls ein Kupplungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid, zugesetzt wird.

- Säuren der Formel (XIII) können erhalten werden durch Be-  
 35 handlung eines Alkohols der allgemeinen Formel (XIV)



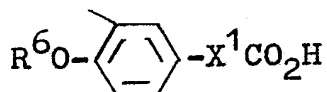
(XIV)

mit einem geeigneten Oxidationsmittel, wie Pyridi-  
 5 niumdichromat, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylform-  
 amid.

Zwischenprodukte der Formel (VIII), worin  $-\text{X}^2-\text{X}^3-$  für  
 $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2(\text{CH}_2)_{m-1}-$  steht, können durch Umsetzung eines  
 Amins der Formel (XII), worin  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom be-  
 10 deutet, mit einer Verbindung der Formel (V) in einem  
 Lösungsmittel, wie Acetonitril, hergestellt werden.

Zwischenprodukte der Formel (VIII), worin  $\text{X}^2$  für  $-\text{CONH}-$   
 steht, können durch Umsetzung eines Amins der Formel (X),  
 15 worin  $\text{R}^7$  Wasserstoff bedeutet, mit einer Säure der For-  
 mel (XV)

QNH



(XV)

20 in Anwesenheit eines Kupplungsmittels, die Dicyclohexyl-  
 carbodiimid, hergestellt werden. Die Säuren der Formel  
 (XV) können durch Verfahren hergestellt werden, die analog  
 zu üblichen Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Keto- und  
 $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren sind.

25 Zwischenprodukte der Formel (VIII), worin  $\text{X}^3$   $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}^5-$   
 und/oder  $\text{X}^4$   $\text{C}_{2-6}$ -Alkenylen oder  $\text{C}_{2-6}$ -Alkinylen bedeuten,  
 können nach Verfahren hergestellt werden, die analog zu  
 den für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I)  
 30 beschriebenen sind.

Zwischenprodukte der Formeln (III), (V), (X) und (XIV)  
 können gemäß der GB-PS 2140800 A oder nach Verfahren, die  
 analog zu den darin beschriebenen sind, hergestellt wer-  
 35 den.



- 1 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturen sind in °C angegeben. "Getrocknet" bezieht sich auf Trocknung unter Verwendung von Magnesiumsulfat, sofern nicht anders angegeben. Die Dünnschichtchromatographie  
5 ((LC) wurde über SiO<sub>2</sub> durchgeführt. (C)-Säulenchromatographie und (FCS)-Flash-Säulenchromatographie wurden beide auf Silika (Merck 9385) durchgeführt.

Die folgenden Abkürzungen werden verwendet: EA - Ethylacetat; ER - Diethylether; CX - Cyclohexan; ME - Methanol;  
10 THF - Tetrahydrofuran; T - Toluol; ET - Ethanol; A - 0,88 Ammoniaklösung; DMF - Dimethylformamid.

Zwischenprodukt 1

- 15 N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[[ (phenylmethyl)-[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-acetyl]-phenyl]-formamid

Eine Lösung aus 0,53 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-formamid, 0,68 g N-[6-(3-Phenylpropoxy)-hexyl]-benzolzmethanamin-hydrobromid (Verbindung A) und  
20 0,65 g N,N-Diisopropylethylamin in 10 ml Dichlormethan wird 18 h bei 23° gehalten. Das Gemisch wird mit 20 ml Wasser verdünnt, mit 30 ml ER extrahiert, die organische Phase mit 20 ml Wasser, 20 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Reini-  
25 gung durch (FCS) unter Elution mit ER-CX (3/2) liefert das Produkt als blaßgelbes Öl (0,72 g). TLC (ER-CX 3/2); Rf 0,28.

Auf ähnliche Weise werden hergestellt:

30 Zwischenprodukt 2

- N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[[ (phenylmethyl)-[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-acetyl]-phenyl]-harnstoff  
(1,01 g). TLC Et<sub>3</sub>N-desaktiviertes Siliciumdioxid (EA-CX 4/1) aus 0,8 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-  
35 harnstoff und 0,91 g Verbindung A.

1 Zwischenprodukt 3

N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-acetyl]-phenyl]-methansulfonamid

(0,5 g). TLC (CX-ER 3/2); Rf 0,36, aus 0,45 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid und 0,46 g Verbindung A.

10 Zwischenprodukt 4

N-[5-[1-Hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-(phenylmethyl)-amino]-ethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid

Zu einer unter Stickstoff gerührten Lösung aus 1,9 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid und 1,62 g N-[6-(4-Phenylbutoxy)-hexyl]-benzolmethanamin in 100 ml THF gibt man 1,23 g N,N-Diisopropylethylamin und rührt die Mischung 40 h unter Stickstoff bei Zimmertemperatur. Die Lösung wird mit 50 ml ER verdünnt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält 4,2 g eines braunen Öls, das in 50 ml ME gelöst und mit 0,74 g Natriumborhydrid behandelt wird. Das Gemisch wird 1 h unter Stickstoff gerührt, mit 150 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 150 ml ER extrahiert. Die organische Phase wird mit 2 x 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu einem braunen Öl eingedampft. Reinigung durch (FCS) unter Elution mit CX-EA (2/1) liefert 1,92 g Titelverbindung als gelbes Öl. TLC (CX-EA 2/1), Rf 0,23.

Analyse: für  $C_{39}H_{50}N_2O_5 \cdot 0,75H_2O$

berechnet: C 70,0% H 7,7% N 4,2%

30 gefunden : 69,8 7,8 4,2.

1 Zwischenprodukt 5

[5-[1-Hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-(phenylmeth-  
thyl)-amino]-ethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-harnstoff

Eine unter Stickstoff gerührte Lösung aus 2 g N-[5-Brom-  
5 acetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-harnstoff und 1,87 g  
N-[6-(4-Phenylbutoxy)-hexyl]-benzolmethanamin in 100 ml  
THF wird mit 1,42 g N,N-Diisopropylethylamin behandelt.  
Das Gemisch wird 19 h bei Zimmertemperatur unter Stick-  
stoff gerührt, mit 50 ml ER verdünnt, filtriert und das  
10 Filtrat im Vakuum eingedampft. Eine Lösung von 4,4 g des  
resultierenden, orangefarbenen Öls in 100 ml ME wird mit  
1,2 g Natriumborhydrid behandelt und 19 h unter Stick-  
stoff gerührt. Das Gemisch wird mit 200 ml Wasser ver-  
dünnt, mit 2 x 150 ml ER extrahiert und die organische  
15 Phase mit 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Va-  
kuum eingedampft, wobei man ein orangefarbenes Öl erhält.  
Reinigung durch (FCS) unter Elution mit EA-CX (2/1) lie-  
fert die Titelverbindung als gelbes Öl (1,72 g). TLC  
(EA-ME 3/1), R<sub>f</sub> 0,7.

20

Zwischenprodukt 6

(E)-4-(4-Fluorphenyl)-3-buten-1-ol

n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 100 ml) wird tropfenweise  
zu einer gerührten Suspension von 32,1 g (3-Hydroxypro-  
25 pyl)-triphenylphosphoniumbromid in 200 ml trockenem THF,  
das unter Stickstoff auf 0° gekühlt wurde, gegeben. Eine  
Lösung aus 9,93 g 4-Fluorbenzaldehyd in 100 ml trockenem  
THF wird zugetropft und die Mischung 30 min unter Stick-  
stoff bei 0° und weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur ge-  
30 rührt. Die Mischung wird sorgfältig mit 25 ml Wasser ver-  
dünnt, das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° eingedampft  
und der Rückstand zwischen 200 ml EA und 200 ml Wasser  
verteilt. Die wäßrige Phase wird erneut mit 200 ml EA  
extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, ge-  
35 trocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein brau-

1 nes Öl erhält. Reinigung durch (FCS) unter Elution mit CX-ER (1/1) liefert die Titelverbindung als farbloses Öl (6,33 g). TLC (CX-ER 1/1), Rf 0,13.

5 Zwischenprodukt 7

(E)-1-[[4-(6-Bromhexyl)-oxy]-2-butenyl]-4-fluorbenzol  
Ein Gemisch aus 5,73 g Zwischenprodukt 6, 25,2 g 1,6-Dibromhexan, 1,5 g Tetrabutylammoniumbisulfat und 45 ml 40%iger Natriumhydroxidlösung wird 18 h gerührt, mit 200 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 150 ml EA extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml Wasser und 100 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Öl eingedampft. Reinigung durch (FCS) unter Elution mit CX-EA (10/0, dann 9/1) liefert ein gelbes Öl (8,49 g). TLC (CX-EA 9/1), Rf 0,34.

Zwischenprodukt 8

(E)-N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[[4-(4-fluorphenyl)-3-butenyl]-oxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

Man gibt 1,34 g Zwischenprodukt 7 zu einer gerührten Lösung von 1,50 g [5-[(2-Amino-1-hydroxyethyl)]-2-hydroxyphenyl]-methansulfonamid und 0,57 g N,N-Diisopropylethylamin in 25 ml DMF bei 70° unter Stickstoff. Die Lösung wird 5 h bei 70° gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100 ml EA extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein braunes Öl, das mittels (FCS) an Triethylamin-desaktiviertem Siliciumdioxid (Merck 9385, 100 g) unter Elution mit EA-ME (9/1) gereinigt wird. Man erhält 0,5 g eines braunen Schaums. Verreiben mit ER liefert die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,47 g), Fp. 79 bis 80°C (Zers.).

1 Zwischenprodukt 9

N-[5-Acetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-propansulfonamid  
2,8 g Propansulfonylchlorid werden bei 0° zu einer gerührten Lösung von 3,95 g 1-[3-Amino-4-(phenylmethoxy)-phenyl]-ethanon und 3,58 g Triethylamin in 80 ml trockenem Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird 2 h bei 0° gerührt, mit 200 ml ER verdünnt, nacheinander mit 100 ml 2N Chlorwasserstoffsäure und 100 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält einen cremigen Feststoff, der in CX aufgeschlämmt wird. Man erhält einen Feststoff, der in 100 ml 1N Natriumhydroxidlösung gerührt und abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit 2N Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit 2 x 150 ml EA extrahiert. Die vereinigten, getrockneten, organischen Extrakte werden im Vakuum eingedampft, wobei man einen cremefarbenen Feststoff erhält, der aus EA umkristallisiert wird und einen weißen Feststoff liefert (3,40 g), Fp. 130 bis 130,5°.

20 Zwischenprodukt 10

N-[5-Bromacetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-propansulfonamid  
Eine Lösung von 1,52 g Brom in 25 ml Chloroform wird im Verlauf von 1,5 h tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 3 g Zwischenprodukt 9 in 25 ml Chloroform bei Zimmertemperatur gegeben. Die Lösung wird mit 30 ml Wasser und 30 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein Produkt, das aus EA umkristallisiert wird und die Titelverbindung als blaßorangefarbenen Feststoff (2,75 g) liefert; Fp. 99,5 bis 100,5°.

Zwischenprodukt 11

N-[2-(Phenylmethoxy)-5-[2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-(phenylmethyl)-amino]-1-oxoethyl]-phenyl]-propansulfonamid  
0,65 g Zwischenprodukt 10, 0,5 g N-[6-(3-Phenylpropoxy)-

- 1 hexyl]-benzoldmethanamin und 0,22 g N,N-Diisopropylethylamin in 10 ml DMF werden 2,5 h unter Stickstoff zusammen vermischt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2 x 50 ml EA extrahiert, die organische Phase mit  
5 30 ml 2N Chlorwasserstoffsäure und 30 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, dann über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Eindampfen im Vakuum ergibt ein gelbes Öl, das mittels (FCS) unter Elution mit T-EA (9/1) gereinigt wird. Man erhält die Titelverbindung als farbloses Öl (0,77 g).  
10 TLC (T-EA 9/1), Rf 0,15.

#### Zwischenprodukt 12

##### 1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-4-methylbenzol

- Ein Gemisch von 6,5 g 4-Methylbenzolbutanol, 24,4 g 1,6-Dibromhexan, 25 ml wäßriger Natriumhydroxidlösung (50%, Gew./Vol.) und 0,5 g Tetrabutylammoniumbisulfat wird  
15 20 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100 ml ER extrahiert. Der getrocknete Extrakt wird eingedampft und der Rückstand mittels (C) unter Elution mit CX und anschließend CX-ER (93/7) gereinigt. Man erhält die Titelverbindung als farbloses Öl (9,8 g). TLC (CX-ER 9/1), Rf 0,5.

#### Zwischenprodukt 13

- 25 N-[6-[4-(4-Methylphenyl)-butoxy]-hexyl]-benzoldmethanaminhydrochlorid

- 5,0 g Zwischenprodukt 12 werden bei 110° in 25 ml Benzylamin eingetropft. Die Lösung wird 2 h bei 110 bis 120° erhitzt, in 250 ml (2 M) Chlorwasserstoffsäure gegossen  
30 und filtriert. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff (5,3 g), Fp. 119 bis 121°.

#### Zwischenprodukt 14

##### 3-[(6-Phenylhexyl)-oxy]-1-propanol

- 35 Man löst 0,95 g Natrium in 9,47 g warmem 1,3-Propandiol

1 und gibt dann tropfenweise 10 g (6-Bromhexyl)-benzol zu.  
Das Gemisch wird 3 h unter Stickstoff bei 100° gerührt,  
in 200 ml Wasser und 30 ml 2N Chlorwasserstoffsäure ge-  
gossen und mit 2 x 150 ml ER extrahiert. Trocknen und  
5 Eindampfen im Vakuum liefert ein gelbes Öl. Durch Reini-  
gung mittels (FCS) unter Elution mit CX-ER (3/1, dann  
0/1) erhält man die Titelverbindung als farbloses Öl  
(5,46 g). TLC (CX-ER 3/1), Rf 0,08.

10 Zwischenprodukt 15

[6-(3-Brompropoxy)-hexyl]-benzol

7,50 g Triphenylphosphin in 50 ml trockenem Dichlorme-  
than werden während 10 min in eine gerührte Lösung aus  
5,2 g Zwischenprodukt 14 und 9,49 g Tetrabromkohlen-  
15 stoff in 90 ml trockenem Dichlormethan bei 0° unter Stick-  
stoff eingetropft. Die Lösung wird 2 h bei Zimmertempera-  
tur gerührt, auf 40 g Siliciumdioxid absorbiert und mit-  
tels (FCS) gereinigt. Elution mit CX-ER (8/1) ergibt ein  
farbloses Öl, welches destilliert wird. Man erhält die  
20 Titelverbindung als farbloses Öl (6,58 g). TLC (ER),  
Rf 0,63.

Zwischenprodukt 16

25 N,N-Dimethyl-N'-[5-[2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-(phe-  
nylmethyl)-amino]-1-oxoethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-  
sulfamid

0,8 g N-[5-Bromacetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-N,N'-di-  
methylsulfamid, 0,64 g N-[6-(4-Phenylbutoxy)-hexyl]-ben-  
zolmethanamin und 0,27 g N,N-Diisopropylethylamin in  
30 10 ml DMF werden 4,5 h bei Zimmertemperatur unter Stick-  
stoff zusammen verrührt. Das Lösungsmittel wird im Vaku-  
um eingedampft und der Rückstand in 100 ml EA gelöst und  
mit 75 ml Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird erneut  
mit 2 x 50 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen  
35 Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man

1 erhält ein gelbes Öl. Reinigung mittels (FCS) unter Elution mit T-EA (10/1) liefert die Titelverbindung als gelbes Öl (0,66 g). TLC (T-EA 5/1), Rf 0,35.

5 Zwischenprodukt 17

N-[5-(4-Phenylbutoxy)-pentyl]-benzolmethanamin  
4,0 g [4-[(5-Brompentyl)-oxy]-butyl]-benzol werden bei 110° tropfenweise zu 20 ml Benzylamin gegeben. Die Lösung wird 90 min bei 110 bis 120° erhitzt und dann abgekühlt.  
10 125 ml (2M) Chlorwasserstoffsäure werden zugesetzt und das Gemisch wird mit 2 x 100 ml EA extrahiert. Der organische Extrakt wird mit 100 ml wäßriger Natriumcarbonatlösung und 100 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert und liefert  
15 die Titelverbindung als farbloses Öl (3,3 g), Kp. 190 bis 195°/0,1 mmHg. TLC (CX-ER 1/1), Rf 0,25.

B e i s p i e l 1

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-formamid  
20 Eine Lösung von 0,25 g Zwischenprodukt 1 in 20 ml Ethanol wird bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck über 0,15 g 10% Palladium-auf-Kohle- und 0,15 g 10% Platin-auf-Kohle-Katalysatoren hydriert. Das Gemisch wird durch  
25 Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit ER verrieben und abgekühlt. Man erhält das Produkt als weißen Feststoff (0,092 g), Fp. 85 bis 86° (Zers.).  
TLC Et<sub>3</sub>N-desaktiviertes Siliciumdioxid (EA-ME 7/3), Rf 0,68.

30

In ähnlicher Weise werden hergestellt:

B e i s p i e l 2

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff  
35 Fp. 78 bis 80°C. TLC Et<sub>3</sub>N-desaktiviertes Siliciumdioxid



- 1 (EA-ME 7/3), Rf 0,62; (0,26 g) aus 0,6 g Zwischenprodukt 2.

B e i s p i e l 3

- 5 N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid  
(0,13 g), Fp. 130 bis 134° (Zers.). TLC Et<sub>3</sub>N-desakt.Siliciumdioxid (EA-ME 7/3), Rf 0,62; aus 0,3 g Zwischenprodukt 3.

10

B e i s p i e l 4

- N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid  
0,98 g Zwischenprodukt 4 in 20 ml absolutem Ethanol werden über 50 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 50 mg  
15 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende, braune Öl (0,72 g) verfestigt sich nach Verreiben mit ER. Man erhält 0,34 g  
20 Titelverbindung, Fp. 89 bis 91°.  
Analyse: für C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.0,25H<sub>2</sub>O  
berechnet: C 62,1% H 8,0% N 5,8%  
gefunden : 61,8 7,7 5,55.

25 B e i s p i e l 5

- N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-harnstoff  
Eine Lösung von 0,7 g Zwischenprodukt 5 in 15 ml Ethanol wird über 50 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 50 mg  
30 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, welches mit ER verrieben wird und 0,32 g eines schmutzigweißen Feststoffs liefert, Fp. 87 bis 89°; TLC (EA-ME 1/1), Rf 0,18.

35

1 B e i s p i e l 6

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-6-(2-phenylethoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

5 Eine Lösung aus 0,70 g [7-(2-Phenylethoxy)]-heptan-2-on und 1,54 g N-[5-[2-[Bis-(phenylmethyl)-amino]-1-oxoethyl]-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid in 50 ml absolutem Ethanol wird über einem Gemisch von 250mg vorreduziertem 5% Platin-auf-Aktivkohle- und 10% Palladium-auf-Aktivkohle (250 mg)-Katalysatoren in 25 ml Ethanol  
10 hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei man 1,3 g eines weißen Feststoffs erhält. Reinigung mittels (FCS) auf Triethylamindesaktiv. Siliciumdioxid (Merck 9385, 50 g) unter Elution mit EA-ME (9/2) und nachfolgendes Verreiben mit ER liefert die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,88 g),  
15 Fp. 122,5 bis 123,5°.

Analyse: für  $C_{24}H_{36}N_2O_5S \cdot 0,75 H_2O$   
berechnet: C 60,3% H 7,9% N 5,9%  
gefunden : 60,3 7,7 5,9.

20

B e i s p i e l 7

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-fluorphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

25 Eine Lösung von 0,25 g Zwischenprodukt 8 in 10 ml absolutem Ethanol wird über einem vorreduziertem Gemisch aus 40 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 40 mg 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren in 5 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein braunes Öl, das nach Verreiben mit ER 0,15 g Titelverbindung als schmutzigweißen  
30 Feststoff ergibt, Fp. 84 bis 85° (Zers.).

Analyse: für  $C_{25}H_{37}FN_2O_5S \cdot 2H_2O$   
berechnet: C 56,4% H 7,8% N 5,3%  
gefunden : 56,5 7,4 5,4.

35

1 B e i s p i e l 8

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-propansulfonamid

Eine Lösung aus 0,65 g Zwischenprodukt 11 in 40 ml absolutem Ethanol wird über einem vorreduzierten Gemisch aus 150 mg 10% Palladium-auf-Aktivkohle- und 150 mg 5% Platin-auf-Aktivkohle-Katalysatoren in 10 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, das nach Verreiben mit ER 170 mg Titelverbindung als weißen Feststoff ergibt, Fp. 82 bis 83,5° (Zers.).

Analyse: für  $C_{26}H_{40}N_2O_5S \cdot 0,5H_2O$   
berechnet: C 62,2% H 8,2% N 5,6%  
gefunden : 62,3 7,9 5,5.

15

B e i s p i e l 9

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[3-[(6-phenylhexyl)-oxy]propyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid, Benzoat (Salz)

0,69 g Zwischenprodukt 15 in 2 ml DMF werden bei 80° unter Stickstoff in eine Lösung von 0,85 g N-[5-[(2-Amino-1-hydroxyethyl)]-2-hydroxyphenyl]-methansulfonamid und 0,33 g N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml DMF eingetropft. Das Gemisch wird 3 h bei 80° gerührt und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird in 50 ml EA gelöst und mit 100 ml Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird erneut mit 75 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum zu einem Öl eingedampft. Reinigung mittels (FCS) unter Elution mit T-ET-A (39/10/1) ergibt ein braunes Öl, das in 10 ml ME gelöst und mit 0,08 g Benzoesäure behandelt wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit ER verrieben. Man erhält 140 mg Titelverbindung als elfenbeinfarbenen Feststoff, Fp. 133 bis 133,5°.

- 1 Analyse: für  $C_{24}H_{36}N_2O_5S \cdot C_7H_6O_2 \cdot 0,5 H_2O$   
 berechnet: C 62,50% H 7,28% N 4,70%  
 gefunden : 62,79 7,27 4,77.

5 B e i s p i e l 10

N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[5-(4-phenylbutoxy)-pentyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-acetamid

- Eine Lösung aus 1,00 g N-[5-Bromacetyl-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-acetamid, 0,9 g Zwischenprodukt 17 und 0,46 g N,N-Diisopropylethylamin in 50 ml DMF wird 6 h unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100 ml EA extrahiert, mit 50 ml 2N Chlorwasserstoffsäure und 50 ml 2N Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein gelbes Öl erhält, das beim Stehenlassen kristallisiert. 1,67 g des entstehenden, cremefarbenen Feststoffs werden in 90 ml Ethanol gelöst und über einem Gemisch aus 300 mg vorreduziertem 10% Palladiumoxid-auf-Aktivkohle- und 300 mg 5% Platinoxid-auf-Aktivkohle-Katalysatoren in 25 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält ein Öl, das nach Verreiben mit ER einen braunen Schaum ergibt. Reinigung mittels (FCS) unter Elution mit T-ET-A (39/10/1) ergibt ein Öl, das nach Verreiben mit ER 0,31 g Titelverbindung als braunen Schaum ergibt. TLC (T-ET-A 39/10/1),  $R_f$  0,26.

Analyse: für  $C_{25}H_{36}N_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$   
 berechnet: C 68,62% H 8,52% N 6,40%  
 gefunden : 68,66 8,53 6,39.

30

B e i s p i e l 11

N'-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-N,N-dimethylsulfamid

- Eine Lösung aus 0,61 g Zwischenprodukt 16 in 30 ml absolutem Ethanol wird über einem vorreduzierten Gemisch aus

35

- 1 150 mg 5% Platinoxid-auf-Aktivkohle- und 150 mg 10% Palladiumoxid-auf-Aktivkohle-Katalysatoren in 10 ml Ethanol hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum zu einem Öl eingedampft. Reinigung mittels (FCS)
- 5 unter Elution mit T-ET-A (39/10/1) liefert ein braunes Öl, das nach Verreiben mit ER 0,20 g eines cremefarbenen Feststoffs ergibt, Fp.75 bis 77°.
- Analyse: für  $C_{26}H_{41}N_3O_3S$   
 berechnet: C 61,51% H 8,14% N 8,28%
- 10 gefunden : 60,96 8,12 8,16.

#### B e i s p i e l 12

- N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-[4-(4-methylphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid
- 15 Eine Lösung aus 1,0 g N-[5-(Bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-phenyl]-methansulfonamid, 0,9 g des durch Basenbildung von Zwischenprodukt 13 erhaltenen Amins und 0,4 g N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml THF wird 18 h bei Zimmertemperatur stehengelassen, filtriert und eingedampft.
- 20 Der Rückstand wird mittels (C) unter Elution mit CX-ER (1/1) gereinigt und liefert 1,0 g eines gelben Öls. Das Öl in 50 ml Ethanol und 30 ml THF wird über 0,4 g 10% Palladium-auf-Aktivkohle und 0,3 g 5% Platin-auf-Aktivkohle 5 h hydriert, filtriert und eingedampft. Der Rück-
- 25 stand wird mittels (C) unter Elution mit T-ET-A(80/20/1) gereinigt und liefert ein gelbes Gummi, welches mit 40 ml ER verrieben wird. Man erhält 0,2 g Titelverbindung als gelben Feststoff, Fp.65 bis 67°. TLC (T-ET-A 80/20/1), Rf 0,2.

30

#### B e i s p i e l 13

- N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid, Acetat (Salz)
- 35 Eine Lösung von 4,0 g N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)-hexyl]-amino]-ethyl]-phenyl]-methansul-

- 1 fonamid in 50 ml Chloroform wird mit 0,8 g Essigsäure be-  
 handelt und das Chloroform abgedampft. Der Rückstand wird  
 mit 50 ml ER verrieben, wobei ein gelber Feststoff zu-  
 rückbleibt, der aus EA-ME umkristallisiert wird. Man er-  
 5 hält 3,7 g Titelverbindung als weißen Feststoff, Fp. 121  
 bis 123°.

Analyse: für  $C_{25}H_{38}N_2O_5S \cdot C_2H_4O_2 \cdot 0,5H_2O$

berechnet: C 59,2% H 7,85% N 5,1%

gefunden : 59,3 7,9 5,1.

- 10 Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der  
 erfindungsgemäßen Zubereitungen. Der Ausdruck "aktiver  
 Bestandteil" wird in der vorliegenden Anmeldung verwendet,  
 um eine erfindungsgemäße Verbindung zu beschreiben, und  
 15 kann beispielsweise die Verbindung von Beispiel 4 sein.

#### Tabletten

Diese können nach üblichen Verfahren, wie Naßgranulierung  
 oder Direktkompression, hergestellt werden.

20	A. Direktkompression	<u>mg/Tablette</u>
	aktiver Bestandteil	2,0
	mikrokristalline Cellulose USP	196,5
	Magnesiumstearat BP	<u>1,5</u>
25	Kompressionsgewicht	200,0

- Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb ge-  
 siebt, mit den Verdünnungsmitteln vermischt und unter  
 Verwendung von Druckstanzen mit einem Durchmesser von  
 30 7 mm verpreßt.

- Tabletten anderer Stärke können hergestellt werden, indem  
 das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu mikrokristalli-  
 ner Cellulose oder das Kompressionsgewicht geändert wer-  
 35 den und geeignete Lochstanzen eingesetzt werden.

1	B. Naßgranulierung	<u>mg/Tablette</u>
	aktiver Bestandteil	2,0
	Lactose BP	151,5
	Stärke BP	30,0
5	vorgelatinierte Maisstärke BP	15,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,5</u>
	Kompressionsgewicht	200,0

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose, Stärke und vorgelatiniertes Maisstärke vermischt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugesetzt und die Pulver granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulate gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Das Granulat wird dann zu Tabletten unter Verwendung von Lochstanzen mit einem Durchmesser von 7 mm verpreßt.

Tabletten anderer Stärke können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu Lactose oder das Kompressionsgewicht ändert und geeignete Lochstanzen verwendet.

	C. Für die bukkale Verabreichung	<u>mg/Tablette</u>
	aktiver Bestandteil	2,0
25	Lactose BP	94,8
	Saccharose BP	86,7
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,5</u>
	Kompressionsgewicht	200,0

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Lactose, Saccharose und Hydroxypropylmethylcellulose vermischt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugesetzt und das Pulver wird granuliert. Nach dem Trocknen wird das Granulat gesiebt und

1 mit dem Magnesiumstearat vermischt. Das Granulat wird dann unter Verwendung geeigneter Lochstanzen zu Tabletten verpreßt.

5 Die Tabletten können mit einem Film beschichtet werden, wobei man geeignete filmbildende Materialien, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und Standardverfahren verwendet. Alternativ können die Tabletten mit Zucker beschichtet werden.

10	<u>Kapseln</u>	<u>mg/Kapsel</u>
	aktiver Bestandteil	2,0
	Stärke 1500 (Form einer direkt verpreßbaren Stärke)	97,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,0</u>
15	Füllgewicht	100,0

Der aktive Bestandteil wird gesiebt und mit den Exzipienten vermischt. Das Gemisch wird unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in Hartgelatine kapseln Nr. 2 eingefüllt. Andere Dosismengen können hergestellt werden, indem das Füllgewicht geändert und gegebenenfalls eine andere Kapselgröße gewählt wird.

#### Sirup

25 Dieser kann entweder eine Saccharose-oder von Saccharose freie Zubereitung sein.

	A. Saccharosesirup	<u>mg/5 ml Dose</u>
	aktiver Bestandteil	2,0
30	Saccharose BP	2750,0
	Glycerin BP	500,0
	Puffer	nach Bedarf
	Geschmacksstoff	
	Farbstoff	
	Konservierungsmittel	
35	gereinigtes Wasser BP	5,0 ml

auf



- 1 Der aktive Bestandteil, der Puffer, der Geschmacksstoff,  
der Farbstoff und das Konservierungsmittel werden in ei-  
nem Teil des Wassers gelöst und Glycerin wird zugegeben.  
Das restliche Wasser wird zum Auflösen der Saccharose er-  
5 hitzt und dann wird abgekühlt. Beide Lösungen werden ver-  
einigt, auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der  
gebildete Sirup wird durch Filtration geklärt.

B. Saccharose-frei		<u>mg/5 ml Dose</u>
10 aktiver Bestandteil		2,0
Hydroxypropylmethylcellulose USP (Viskositätstyp 4000)		22,5
Puffer	}	nach Bedarf
Geschmacksstoff		
Farbstoff		
15 Konservierungsmittel		
Süßstoff		
gereinigtes Wasser BP	auf	5,0 ml

- Die Hydroxypropylmethylcellulose wird in heißem Wasser di-  
spergiert, abgekühlt und dann mit einer wäßrigen Lösung  
20 vermischt, die den aktiven Bestandteil und die anderen  
Komponenten der Zubereitung enthält. Das Volumen der ent-  
stehenden Lösung wird eingestellt und dann wird vermischt.  
Der Sirup wird durch Filtration geklärt.

25 Abgemessene Dosis eines Druckaerosols

A. Suspensionsaerosol		<u>mg/abgemessene Dosis</u>	<u>pro Behälter</u>
aktiver Bestandteil			
mikronisiert	0,100		26,40 mg
Ölsäure BP	0,100		2,64 mg
30 Trichlorfluormethan BP	23,64		5,67 g
Dichlordifluormethan BP	61,25		14,70 g

- Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiermühle  
zu einem feinen Teilchengrößenbereich mikronisiert. Die  
Ölsäure wird mit dem Trichlorfluormethan bei einer Tempe-  
35 ratur von 10 bis 15°C vermischt und das mikronisierte

- 1 Arzneimittel wird mittels einer Hochgeschwindigkeits-  
 schervorrichtung mit der Lösung vermischt. Die Suspen-  
 sion wird in Aluminium-Aerosolbüchsen abgemessen und ge-  
 eignete Meßventile, die 85 mg der Suspension abgeben,  
 5 werden auf die Büchsen geschraubt und das Dichlordifluor-  
 methan wird unter Druck durch die Ventile in die Büchsen  
 eingefüllt.

	B. Lösungsaerosol	<u>mg/abgemessene Dosis</u>	<u>pro Büchse</u>
10	aktiver Bestandteil	0,055	13,20 mg
	Ethanol BP	11,100	2,66 g
	Dichlortetrafluorethan BP	25,160	6,04 g
	Dichlordifluormethan BP	37,740	9,06 g

- 15 Ölsäure BP oder ein geeignetes oberflächenaktives Mittel,  
 z.B. Span 85 (Sorbitan-trioleat), kann ebenfalls mitver-  
 wendet werden.

- Der aktive Bestandteil wird in dem Ethanol zusammen mit  
 20 der Ölsäure oder dem oberflächenaktiven Mittel, falls ver-  
 wendet, gelöst. Die alkoholische Lösung wird in geeigne-  
 te Aerosolbehälter abgemessen und anschließend Trichlor-  
 fluormethan zugesetzt. Geeignete Meßventile werden auf  
 die Behälter aufgeschraubt und Dichlordifluormethan wird  
 25 unter Druck durch die Ventile in diese eingefüllt.

#### Suppositorien

- |    |  |        |
|----|--|--------|
|    | aktiver Bestandteil  | 2,0 mg |
|    | Witepsol H15 <sup>+</sup> auf                                      | 1,0 g  |
| 30 | <sup>+</sup> Produkt geeigneter Qualität von Adeps solidus Ph.eur. |        |

- Eine Suspension des aktiven Bestandteils in geschmolzenem  
 Witepsol wird hergestellt und unter Verwendung einer ge-  
 eigneten Vorrichtung in 1 g-Suppositorienformen einge-  
 35 füllt.

- 1 Injektion für intravenöse Verabreichung mg/ml  
aktiver Bestandteil 0,5 mg  
Natriumchlorid BP nach Bedarf  
Wasser für Injektionszwecke BP auf 1,0 ml
- 5 Natriumchlorid kann zur Einstellung der Tonizität der Lösung zugegeben werden und der pH kann unter Verwendung einer Säure oder eines Alkalis eingestellt werden, so daß eine optimale Stabilität erhalten und/oder die Auflösung des aktiven Bestandteils erleichtert wird. Alternativ
- 10 können geeignete Puffersalze verwendet werden. Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen geeigneter Größe eingefüllt, die durch Schmelzen des Glases abgedichtet werden. Die Injektion wird durch Erhitzen in einem Autoklaven unter Verwendung von einem der annehmbaren Zyk-
- 15 len sterilisiert. Alternativ kann die Lösung durch Filtration sterilisiert und in sterile Ampullen bei aseptischen Bedingungen eingefüllt werden. Die Lösung kann dann unter einer Inertatmosphäre aus Stickstoff oder einem anderen geeigneten Gas abgepackt werden.
- 20 Inhalationspatronen mg/Patrone  
mikronisierter aktiver Bestandteil 0,200  
Lactose BP auf 25,0
- 25 Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiemühle bis zu einer feinen Teilchengröße vor dem Vermischen mit der Lactose für die normale Tablettenherstellung in einer Hochenergiemischvorrichtung mikronisiert. Die Pulver-
- 30 mischung wird in Hartgelatine kapseln Nr. 3 auf einer geeigneten Einkapselungsvorrichtung eingefüllt. Der Inhalt der Patronen wird unter Verwendung einer Pulverinhalationsvorrichtung, wie eines Glaxo-Rotahaler, verabreicht.